

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы «25» Мамыр
№ N015248; N015249; N015250
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Инвега®**

Саудалық атауы
Инвега®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Палиперидон

Дәрілік түрі
Босап шығуы ұзаққа созылатын қабықпен қапталған 3 мг, 6 мг, 9 мг
таблеткалар

Құрамы
3 мг бір таблетканың құрамында
белсенді зат - 3 мг палиперидон,
қосымша заттар: макрогол 200К, натрий хлориді, повидон (К29-32),
стеарин қышқылы, бутилгидрокситолуол, темірдің сары тотығы (Е172),
макрогол 7000К, темірдің қызыл тотығы (Е172), гидроксипропилцеллюлоза,
макрогол 3350, целлюлоза ацетаты (398-10), ақ бояғыш, карнауб шайыры,
суда еритін қара сия
6 мг бір таблетканың құрамында
белсенді зат - 6 мг палиперидон,
қосымша заттар: макрогол 200К, натрий хлориді, повидон (К29-32),
стеарин қышқылы, бутилгидрокситолуол, темірдің қызыл тотығы (Е172),
макрогол 7000К, гидроксипропилцеллюлоза, макрогол 3350, целлюлоза
ацетаты (398-10), ақшыл сары бояғыш, карнауб шайыры, суда еритін қара
сия
9 мг бір таблетканың құрамында
белсенді зат - 9 мг палиперидон,
қосымша заттар: макрогол 200К, натрий хлориді, повидон (К29-32),
стеарин қышқылы, бутилгидрокситолуол, темірдің қара тотығы (Е172),
макрогол 7000К, темірдің қызыл тотығы (Е172), гидроксипропилцеллюлоза,
макрогол 3350, целлюлоза ацетаты (398-10), қызғылт бояғыш, карнауб
шайыры, суда еритін қара сия.

Сипаттамасы

Капсула тәрізді пішінді, ақ түсті қабықпен қапталған үш қабатты «PAL 3» өрнегі бар таблеткалар (3 мг доза үшін). Капсула тәрізді пішінді, ақшыл сары түсті қабықпен қапталған үш қабатты «PAL 6» өрнегі бар таблеткалар (6 мг доза үшін). Капсула тәрізді пішінді, қызғылт түсті қабықпен қапталған үш қабатты «PAL 9» өрнегі бар таблеткалар (9 мг доза үшін). Көзбен қарағанда шығару тесігі көрінуі де, көрінбеуі де мүмкін.

Фармакотерапиялық тобы

Психотропты препараттар. Нейролептиктер (Психозға қарсы). Басқа нейролептиктер. Палиперидон.

АТХ коды N05AX13

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Ішке қабылдағаннан кейінгі палиперидонның фармакокинетикалық сипаттамасы ұсынылатын дозалардың клиникалық диапазонында (тәулігіне бір рет 3-12 мг) дозаға тікелей пропорционалды болып табылады.

Препараттың бір реттік дозасын қабылдағаннан кейін қан плазмасындағы палиперидон деңгейі тұрақты өседі, және ең жоғары концентрациясына (C_{max}) 24 сағаттан соң жетеді. Палиперидон тұрақты концентрациясына препаратты тәулігіне бір рет 4-5 күн қабылдағаннан кейін жетеді.

Инвега® дәрілік препаратынан субстанциялардың босап шығу ерекшеліктері кәдімгі дәрілік түрлерді пайдаланғандағыға қарағанда палиперидонның ең жоғары және ең төменгі концентрацияларының аз флюктуациясын қамтамасыз етеді.

Палиперидонды ішке қабылдағаннан кейін (+) және (-) энантиомерлердің өзара айналуы жүреді, және тепе-теңдік жағдайындағы фармакокинетикалық қисық астындағы аудан $AUC (+)/AUC (-)$ арақатынасы шамамен 1.6 құрайды. Палиперидонды ішу арқылы қабылдағаннан кейін абсолютті биожетімділігі 28% құрайды.

Әсер етуі ұзаққа созылатын 15 мг таблетка түріндегі Инвеганы® бір рет майлы жоғары калориялы тамақпен қабылдағаннан кейін, таблеткаларды аш қарынға қабылдағандағы осы көрсеткіштерге қатысты C_{max} және AUC тиісінше шамамен 42-60%-ға және 46-54%-ға ұлғаяды. Осылайша, палиперидонды қабылдау уақытында асқазанда тамақтың болуы немесе болмауы палиперидонның плазмадағы концентрациясын жоғарылатуы немесе төмендетуі мүмкін.

Палиперидон организмнің тіндері мен сұйықтықтарында жылдам таралады. Көрінетін таралу көлемі 487 л құрайды. Қан плазмасындағы ақуыздарымен байланысу дәрежесі 74%-ға тең. Палиперидон көбіне альфа₁-қышқыл гликопротеинмен және альбуминмен байланысады.

Бір таблетка қабылдағаннан кейін 1 аптадан соң (дереу босап шығатын 1 мг¹⁴C-палиперидон), дозаның 59% несеппен өзгермеген күйі бөлінеді, яғни

палиперидон бауырда қарқынды метаболизмге ұшырамайды. Палиперидонның 80% жуығы несеппен шығарылады және шамамен 11% - асқазан-ішек жолдарынан шығарылады.

Палиперидон *in vivo* метаболизмінің төрт жолы белгілі, олардың біреуі де дозаның 6.5% астамын қамтымайды: деалкилдену, гидроксилдену, дегидрирлену және бензизоксазолдың ыдырауы. CYP2D6 және CYP3A4 ферменттері палиперидон метаболизмінде белгілі бір рөл атқаруы мүмкін, алайда бұл изоферменттердің палиперидон метаболизмінде елеулі рөл атқаратынына айғақ жоқ. CYP2D6 субстраттарының күшті және әлсіз метаболитаторлары арасында препарат қабылдағаннан кейін палиперидонның көрінетін клиренсінің елеулі айырмашылығы анықталмады.

Адам бауыры жасушалары микросомаларын *in vitro* зерттеу CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 және CYP3A5 қоса, P450 цитохромы ферменттерімен метаболизденетін дәрілік препараттар метаболизміне палиперидонның елеусіз әсер ететінін көрсетті. Палиперидонның жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі 23 сағатқа жуықты құрайды.

Бауыр жеткіліксіздігі

Палиперидон бауырда қарқынды метаболизмге ұшырамайды. Айқындығы орташа дәрежедегі (Чайлд-Пью бойынша В класы) бауыр жеткіліксіздігінен зардап шегуші пациенттер қосылған зерттеулерде қан плазмасындағы бос палиперидон концентрациясы дені сау еріктілердегіге мәндеріне ұқсас болды. Ауыр бауыр жеткіліксіздігінде (Чайлд-Пью бойынша С класы) препараттың пайдаланылғаны туралы мәліметтер жоқ.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Палиперидон дозасын *бүйрек функциясының орташа және ауыр бұзылуы бар* пациенттерге төмендету керек. Палиперидон элиминациясы креатинин клиренсі азаюына қарай төмендейді. Палиперидонның жалпы клиренсі *бүйрек функциясының жеңіл бұзылуы бар* пациенттерде (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) 32% төмендеген, *бүйрек функциясының орташа бұзылуы бар* пациенттерде 64%-ға (креатинин клиренсі 30 - <50 мл/мин дейін) және *бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар* пациенттерде (креатинин клиренсі 10-30 мл/мин дейін) 71%-ға төмендеген, палиперидонның орташа ақырғы жартылай шығарылу кезеңі *бүйрек функциясының жеңіл, орташа және ауыр бұзылуы бар* пациенттерде тиісінше 24, 40 және 51 сағатты құрады; *бүйрек функциясы қалыпты адамдарда* (креатинин клиренсі ≥ 80 мл/мин) бұл көрсеткіш 23 сағатты құрайды.

Егде пациенттер

Инвега® препаратын егде жастағы (≥ 65 жас; $n = 26$) пациенттер қабылдағаннан кейін фармакокинетикасының зерттеу нәтижелері жасырақ пациенттердегі (18-45 жас арасындағы; $n = 28$) осыған ұқсас мәндермен салыстырғанда палиперидонның көрінетін тепе теңдік клиренсінің 20%-ға төмендегенін айғақтайды. Алайда жасына қарай креатинин клиренсі

төмендеуін түзеткеннен кейін шизофрениямен ауыратындарда популяциялық фармакокинетикалық талдау аясында жасының анық байқалатын әсері анықталмады.

Жасөспірімдер

Жасөспірім-пациенттердегі (15 жас және одан үлкен) палиперидонның жүйелі әсері ересектердегі осындаймен салыстырарлық болды. Дене салмағы <51 кг жасөспірімдердегі әсері дене салмағы ≥51 кг жасөспірімдердегіге қарағанда 23%-ға жоғары болғаны байқалды. Адамның жасы палиперидон экспозициясына өздігінен әсер етпейді.

Нәсілі

Инвега® препаратын қабылдағаннан кейінгі популяциялық фармакокинетикалық талдау аясында палиперидон фармакокинетикасы параметрлеріне нәсілінің әсер ететініне айғақ табылмады.

Жынысы

Инвега® препаратын қабылдағаннан кейін палиперидонның көрінетін клиренсі еркектерге қарағанда әйелдерде шамамен 19%-ға төмен. Бұл айырмашылық көбіне әртүрлі жыныс арасындағы дененің майлы массасы мен креатинин клиренсі айырмашылығынан туындайды.

Шылым шегу

Адам бауырының ферменттері пайдаланылған *in vitro* зерттеулерінің нәтижесі бойынша палиперидон CYP1A2 субстраты емес; сондықтан шылым шегу палиперидон фармакокинетикасына әсер етпеуі тиіс. Популяциялық фармакокинетикалық талдау аясында шылым шекпейтіндермен салыстырғанда шылым шегетін пациенттерде палиперидон экспозициясының елеусіз төмендегені анықталды. Бұл айырмашылықтың клиникалық мәні болуының ықтималдығы аз.

Инвега® таблеткалары осмостық қысым палиперидонның бақыланатын жылдамдықпен босап шығуын қамтамасыз ететін дәрілік субстанциялардың осмостық босап шығуы технологияларын (OROS® - Osmotic controlled Release Oral delivery System) пайдаланумен өндіріледі. Сырттай капсула сияқты таблеткаларды еске салатын жүйе аралық қабықпен және жартылай өткізгіш жарғақшамен қоршалған осмостық белсенді үш қабатты ядродан тұрады. Үш қабатты ядро құрамында дәрілік субстанция және қосымша заттар, сондай-ақ құрамы осмостық белсенді компоненттерден тұратын итеріп шығаратын қабаты бар екі дәрілік қабаттан тұрады. Дәрі қабаттарының күмбезінде лазер көмегімен жасалған екі шығу тесігі бар. Асқазан-ішек жолында түсті қабығы жылдам ериді және жарғақша суды өзіне сіңіреді. Жарғақша судың келу деңгейін бақылайды, ал бұл өз кезегінде дәрілік заттың босап шығу деңгейін бақылайды. Таблетка ядросының гидрофильді полимерлері суды сіңіріп алады және кейін күмбез тесігі арқылы кейін итеріп шығарылатын құрамында палиперидон бар гелге айнала отырып ісінеді. Таблеткалардың қабығы, сондай-ақ таблетка ядросының ерімейтін компоненттері организмнен нәжіспен шығарылады. Егер пациенттер нәжісте таблеткаға ұқсас заттарды байқаса алаңдамауы тиіс.

Фармакодинамикасы

Палиперидон - орталықтық әсері бар дофаминді D2-рецепторлар антагонисі, сондай-ақ серотонинді 5-HT₂-рецепторлардың, альфа₁- және альфа₂-адренергиялық рецепторлардың және H₁-гистаминді рецепторлардың антагонисі. Палиперидонның холинергиялық, мускариндік, сондай-ақ бета₁- және бета₂-адренергиялық рецепторларға аффинитеті жоқ. Палиперидонның (+) және (-)-энантиомерлерінің фармакологиялық белсенділігі сапалық және сандық жағынан бірдей.

Психозға қарсы әсері мезолимбиялық және мезокортикальді жүйелердің D₂-дофаминергиялық рецепторларын бөгеуінен туындайды.

Палиперидон классикалық психозға қарсы дәрілерге (нейролептиктер) қарағанда моторлық белсенділіктің аз бәсеңсуін туындатады және каталепсияны аз дәрежеде индукциялайды.

Серотонинге және дофаминге теңгерілген орталықтық антагонизмі экстрапирамидті жағымсыз әсерлерге бейімділігін азайтуы мүмкін және препараттың шизофренияның негативті және өнімді симптомдарын қамтитын емдік әсерін кеңейтуі мүмкін.

Палиперидон ұйқының құрылымына әсер етеді: ұйықтап кеткенге дейінгі латентті кезеңді азайтады, ұйықтап кеткеннен кейінгі ояну сәттерін азайтады, ұйқының жалпы ұзақтығын және ұйқы уақытын ұлғайтады, ұйқы сапасының индексін жоғарылатады. Палиперидон құсуға қарсы әсер етеді, қандағы пролактин концентрациясының ұлғаюын туындатуы мүмкін.

Қолданылуы

- ересектер мен 15 жастағы және одан үлкен жасөспірімдердегі шизофренияны емдеуге
- ересектердегі шизоаффективті бұзылыстарды емдеуге.

Қолдану тәсілі және дозалары

Инвега® препараты ішке қабылдауға арналған.

Инвега® таблеткаларын сұйықтықпен іше отырып, тұтас жұту керек, таблетканы шайнауға, бөлуге немесе сындыруға болмайды. Дәрілік зат сіңірілмейтін қабықтың ішінде, ол препараттың бақыланатын жылдамдықпен босатып шығарылуын қамтамасыз етеді. Таблетканың қабығы ядроның ерімейтін компоненттерімен бірге организмнен шығарылады; егер пациенттер нәжістен таблеткаға ұқсас бірдеңелерді байқаса алаңдамауы тиіс.

Тамақ ішу уақытына қатысты препарат қабылдау уақытын стандарттау керек («Фармакокинетика» бөлімін қараңыз). Пациентке Инвега® таблеткасын әрқашанда ашқарынға немесе таңертеңгі тамақ уақытында ішуді және препаратты қабылдаудың осы нұсқаларын кезектестірмеуді ұсыну керек (яғни аш қарынға немесе тамақтан кейін).

Шизофрения (ересектер)

Ересектердегі шизофренияны емдеу үшін Инвега® препаратының ұсынылатын дозасы күніне бір рет таңертең 6 мг құрайды. Емнің басында дозаны титрлеу талап етілмейді. Кейбір пациенттер үшін күніне бір рет 3-тен 12 мг дейінге диапазонда неғұрлым төмендеу немесе жоғарырақ дозалар жағымды. Егер дозаны түзету талап етілсе, тек қайталама клиникалық тексерулерден кейін жүргізілуі тиіс. Дозаны жоғарылату қажет болғанда дозаны 5 күннен асатын аралықпен күніне 3 мг-ге ұлғайту ұсынылады.

Шизоаффективті бұзылыс (ересектер)

Ересектердегі шизоаффективті бұзылыстарды емдеуге арналған Инвега® препаратының ұсынылатын дозасы күніне бір рет таңертең 6 мг құрайды. Емнің басында дозаны титрлеу талап етілмейді. Кейбір пациенттер үшін күніне бір рет 6-дан 12 мг дейінге диапазонда жоғарырақ дозалар жағымды. Егер доза түзету талап етілсе, ол тек қайта клиникалық тексерулерден кейін ғана жүргізілуі тиіс. Дозаны жоғарылату қажет болғанда дозалауды 4 күннен асатын аралықпен күніне 3 мг-ге ұлғайту ұсынылады.

Психозға қарсы басқа дәрілік заттарға көшу

Пациенттерді Инвега® препаратынан психозға қарсы басқа дәрілік заттарға көшіруге арнайы бағытталған жүйелі деректер жоқ. Психозға қарсы дәрілік заттардың фармакодинамикалық және фармакокинетикалық бейіндерінің әртүрлі болу себебінен, психозға қарсы басқа дәрілік затқа көшкен кезде дәрігер тарапынан бақылауды жүзеге асыру қажет.

Егде жастағы пациенттер

Бүйрек функциясы қалыпты (≥ 80 мл/мин) егде адамдар үшін дозалау жөніндегі ұсыныстар бүйрек функциясы қалыпты ересектердікімен бірдей. Алайда, егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясы төмендеуі мүмкін болғандықтан, бүйректің жай-күйіне қарай дозаны түзету қажет болуы мүмкін (төмендегі *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерді* қараңыз). Инвега® препараты инсульт қаупінің факторлары бар деменциядан зардап шегетін егде жастағы пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз). Инвега® препаратын шизоаффективті бұзылыстардан зардап шегетін >65 жастағы пациенттерге қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы бар пациенттерге дозаны түзету қажет емес. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерге Инвега® препаратын қолдану зерттелмеген, препаратты бұндай пациенттерге қолданғанда сақтық керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек функциясының жеңіл бұзылуы бар пациенттер үшін (креатинин клиренсі $>50 - <80$ мл/мин) ұсынылатын бастапқы доза күніне бір рет 3 мг құрайды. Клиникалық жауабы мен жағымдылығының негізінде доза күніне 6 мг дейін ұлғайтылуы мүмкін.

Бүйрек функциясының орташа халден ауыр жағдайға дейін бұзылуы бар пациенттер үшін (креатинин клиренсі >10 - <50 мл/мин) Инвега® препаратының ұсынылатын дозасы күнара 3 мг құрайды, клиникалық бағалауды қайталағаннан кейін оны күніне бір рет 3 мг дейін арттыруға болады. Инвега® препаратын креатинин клиренсі <10 мл/мин пациенттерде қолдану зерттелмегендіктен, мұндай пациенттерге қолдану ұсынылмайды.

Балаларда қолданылуы

Шизофрения: 15 жастағы және одан үлкен жасөспірімдердегі шизофренияны емдеуге Инвега® препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы күніне бір рет таңертең қабылданатын 3 мг құрайды.

Дене салмағы <51 кг жасөспірімдер: Инвега® препаратының ұсынылатын ең жоғары тәуліктік дозасы 6 мг құрайды.

Дене салмағы ≥ 51 кг жасөспірімдер: Инвега® препаратының ұсынылатын ең жоғары тәуліктік дозасы 12 мг құрайды.

Көрсетілім болғанда дозаны түзету пациенттің жеке қажеттіліктері негізінде клиникалық жай-күйін қайта бағалаудан кейін ғана жүзеге асырылуы тиіс. Дозаны ұлғайту үшін көрсетілім болғанда доза арттыруды тәулігіне 3 мг қадаммен, және әдетте 5 күн және одан көп аралықпен жүргізу ұсынылады. 12 жастан 14 жасқа дейінгі жасөспірімдердегі шизофренияны емдеудегі Инвега® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Қазіргі сәтте қолда бар деректер «Жағымсыз әсерлері» және «Фармакодинамикасы» бөлімдерінде сипатталған, бірақ қолдану және дозалау тәсілі жөнінде ұсыныстар беру мүмкін емес. 12 жастан кіші балалардағы Инвега® препаратын қолдану бойынша тиісті ақпарат жоқ.

Шизоаффефективті бұзылыстар: 12 жастан 17 жасқа дейінгі пациенттердегі шизоаффефективті бұзылыстарды емдеудегі Инвега® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген немесе анықталмаған. 12 жастан кіші балалардағы Инвега® препаратын қолдануға сәйкес деректер жоқ.

Пациенттердің басқа да айрықша топтары

Инвега® препаратын дозалаудың жынысқа, нәсіліне немесе шылым шегуге тәуелділігі жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Ересектер

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Клиникалық зерттеулерде бақыланған жиірек болатын жағымсыз әсерлер мыналар болды: бас ауыруы, ұйқысыздық, седация/ұйқышылдық, паркинсонизм, акатизия, тахикардия, тремор, дистония, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, үрейлену, бас айналуы, дене салмағының артуы, жүрек айнуы, ажитация, іш қатуы, құсу, шаршағыштық, депрессия, диспепсия, диарея, ауыздың құрғауы, тіс ауруы, қаңқа-бұлшық ет ауыруы, гипертензия, астения, арқаның ауыруы, электрокардиограммадағы QT аралығының ұзаруы және жөтел.

Төмендегі жағымсыз әсерлердің айқындығы дозаға тәуелді болды: бас ауыруы, седация/ұйқышылдық, паркинсонизм, акатизия, тахикардия, дистония, бас айналуы, тремор, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, диспепсия және қаңқа-бұлшықет ауыруы. Шизоаффективті бұзылыстар зерттеулерінде, Инвега® препаратымен монотерапия қабылдаған пациенттермен салыстырғанда Инвега® препаратымен антидепрессанттармен немесе көңіл-күй тұрақтандырғыштармен біріктірілімде ем қабылдаған топта пациенттердің көп бөлігі жағымсыз әсерлерді сезінді.

Жағымсыз әсерлер тізімінің кестесі

Төменде клиникалық зерттеулерде және палиперидонды постмаркетингтік қолдану үдерісінде ересектердегі Инвега® препаратымен клиникалық зерттеулер негізінде бағаланған жиілік санаты бойынша анықталған барлық жағымсыз әсерлер берілген. Кездесу жиілігінің мынадай шарттары және санаттары қолданылған: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ - $< 1/10$ дейін), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін), *сирек* ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$ дейін), *өте сирек* ($< 1/10\,000$) және *жиілігі белгісіз* (клиникалық зерттеулер нәтижесі бойынша анықтау мүмкін емес). Әрбір жиілік санаты аясындағы жағымсыз әсерлер күрделілік дәрежесінің төмендеу тәртібі бойынша берілген.

Жүйелер мен ағзалар класы	Қолайсыз дәрілік реакция				
	Жиілігі				
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Жиілігі белгісіз
Инфекциялар және инвазиялар		бронхит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, синусит, несеп шығару жолдарының инфекциялары, тұмау	пневмония, тыныс жолдарының инфекциялары, синусит, құлақ инфекциялары, тонзилит	көз инфекциялары, онихомироз, целлюлит, акародерматит	
Қан өндіру және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар			лейкоциттер деңгейінің төмендеуі, тромбоцитопения, анемия, гематокрит төмендеуі	агранулоцитоз ^c нейтропения, эозинофилдер санының артуы	
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар				анафилаксиялық реакциялар, аса жоғары сезімталдық	
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар			гиперпролактинемия ^a	диурезге қарсы гормонның талапқа сай емес өндірілуі ^c ,	

Жүйелер мен ағзалар класы	Қолайсыз дәрілік реакция				
	Жиілігі				
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Жиілігі белгісіз
				несепте глюкоза болуы	
Метаболизм-нің және зат алмасудың бұзылуы		дене салмағының артуы, тәбет жоғарылауы, дене салмағының төмендеуі, тәбет төмендеуі	қант диабеті ^d , гипергликемия, бел аумағының ұлғаюы, анорексия, қандағы триглицеридтердің артуы	судан уыттану, диабеттік кетоацидоз ^c , гипогликемия, полидипсия, қандағы холестериннің артуы	гиперинсулинемия
Психикалық бұзылулар	ұйқысыздық ^c	мания, ажитация, депрессия, үрейлену	ұйқы бұзылуы, сананың шатасуы, либидо төмендеуі, аноргазмия, күйгелектік, түнгі қорқынышты түстер	аффективтілі бейжайлық ^c	
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	паркинсонизм ^b , акатизия ^b , седация/ұйқышылық, бас ауыруы	дистония ^b , бас айналуы, дискинезия ^b , тремор ^b	кешеуілдеген дискинезия, құрысулар ^c , естен тану, психомоторлық аса жоғары белсенділік, постуральді бас айналуы, зейін қоюдың бұзылуы, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия	қатерлі нейролептикалық синдром, церебральді ишемия, тітіркендіргіштерге реакция болмауы ^c , естен тану, сана деңгейінің төмендеуі ^c , диабеттік кома ^c , тепе-теңдік бұзылуы, қимыл үйлесімнің бұзылуы, бас шайқайтын қозғалыс ^c	
Көру ағзалары тарапынан бұзылулар		анық көрмеу	көз қарығуы, конъюнктивит, көз құрғақтығы	глаукома, көз алмасының қозғалысы бұзылуы ^c , көз алмасының ^c	

Жүйелер мен ағзалар класы	Қолайсыз дәрілік реакция				
	Жиілігі				
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Жиілігі белгісіз
				дөңгелене қозғалысы ^с , көз жасаурауының артуы, көз гиперемиясы	
Есту аппараты және ішкі құлақ тарапынан бұзылулар			вертиго, құлақтағы шуыл, құлақтың ауыруы		
Кардиологиялық бұзылулар		атриовентрикулярлық блокада, өткізгіштіктің бұзылуы, электрокардиограммада QT аралығының ұзаруы, брадикардия, тахикардия	синустық аритмия, электрокардиограммадағы бұзылулар, жүрек қағысының жиілеуі	жүрекше фибрилляциясы, ортостаздық тахикардияның постуральді синдромы ^с	
Тамыр жүйесі тарапынан бұзылулар		ортостаздық гипотензия, гипертензия	гипотензия	өкпе артериясының эмболиясы, веналар тромбозы, ишемия, гиперемия	
Респираторлық, торакальдік және медиастиналдық бұзылулар		фаринголарингеальді ауыру, жөтел, мұрын бітелуі	ентігу, ысқырып тыныс алу, мұрыннан қан кету	ұйқыдағы апноэ синдромы, өкпенің гипервентиляциясы, аспирациялық пневмония, тыныс жолдарының бітелуі, дисфония	өкпедегі іркіліс
Ас қорыту жүйесі тарапынан бұзылулар		іштің ауыруы, іштегі жайсыздық, құсу, жүрек айнуы, іш қатуы, диарея, диспепсия, ауыз	тіл ісінуі, гастроэнтерит, дисфагия, метеоризм	панкреатит ^с , ішектің бітелуі, илеус, нәжісті ұстай алмау, фекалома ^с , хейлит	

Жүйелер мен ағзалар класы	Қолайсыз дәрілік реакция				
	Жиілігі				
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Жиілігі белгісіз
		құрғауы, тіс ауыруы			
Гепато-билиарлық жүйе тарапынан бұзылулар		трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы	гаммаглутамилтрансфераза деңгейінің артуы, бауыр ферменттері деңгейінің артуы	сарғаю	
Тері және тері асты шелі тарапынан бұзылулар		қышыну, бөртпе	есекжем, алопеция, экзема, акне	ангионевроздық ісіну, дәрі-дәрмектік бөртпе ^с , гиперкератоз, терінің құрғақтығы, эритема, тері түсінің өзгерістері, себореялық дерматит, қайызғақ	
Қаңқа-бұлшық ет жүйесі және дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар		қаңқа-бұлшықет ауыруы, арқаның ауыруы, артралгия	қандағы креатин фосфокиназа деңгейінің артуы, бұлшықет түйілулері, буындардағы қимыл шектелісі, буындардың ісінуі, бұлшықет әлсіздігі, мойын ауыруы	рабдомиолиз ^с , мүсін бұзылуы ^с	
Бүйрек және несеп шығару жүйесі тарапынан бұзылулар			несеп ұстай алмау, поллакиурия, несеп іркілісі, дизурия		
Жүктілік, босанғаннан				жаңа туған нәрестелердегі	

Жүйелер мен ағзалар класы	Қолайсыз дәрілік реакция				
	Жиілігі				
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Жиілігі белгісіз
кейінгі және перинатальді кезеңдеріндегі асқынулары				препарат тоқтату синдромы ^c	
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт безі тарапынан бұзылулар		аменорея	эректильді дисфункция, эякуляция бұзылуы, етеккір оралымының бұзылуы ^e , галакторея, сексуалдық дисфункция, сүт безінің ауырғыштығы, сүт безінің жайсыздануы	приапизм ^c , етеккір оралымының іркілісі ^c , гинекомастия, сүт безінің домбығуы, кеуденің ұлғаюы ^c , емшек ұшынан бөлінділер болуы, қынаптық бөліністер	
Жалпы бұзылулар		пирексия, астения, қажу	бет ісінуі, ісіну ^e , қызба, дене температура-сының жоғарылауы, жүрістің бұзылуы, шөл, кеуденің ауыруы, кеудедегі жайсыздық, дімкәстік	гипотермия ^c , дене температура-сының төмендеуі ^c , препаратты тоқтату синдромы ^c , тығыздану ^c	
Жарақаттар, улану және емшаралық асқынулар			әлсіздік		

^a «Гиперпролактинемия» пунктінде төменде сипатталған ақпаратты қараңыз.

^b «Экстрапирамидтік бұзылыстар» пунктінде төменде сипатталған ақпаратты қараңыз.

^c Инвега[®] препаратымен клиникалық зерттеулерде байқалмаған, бірақ палиперидонды пост-маркетингтік қолданғанда анықталды.

^d Плацебо-бақыланатын пилоттық зерттеулерде, қант диабеті плацебо тобындағы 0% салыстырғанда Инвега[®] тобындағы пациенттерде 0.05% байқалды. Инвега[®] препаратымен жүргізілген барлық клиникалық сынақтардан алынған қант диабеті туралы мәлімдеулердің жалпы мөлшері 0.14% құрады.

° **Ұйқысыздыққа:** ұйықтап кетудің бұзылуы, интрасомниялық бұзылыстар; **Құрысуларға:** үлкен құрысу ұстамасы; **Ісінулерге:** жайылған ісіну, шеткері ісіну, нүктелі ісіну жатады. **Етеккір оралымының бұзылуына:** жүйесіз етеккір оралымы, олигоменорея жатады.

Рисперидонды қолданғанда байқалған қолайсыз реакциялар

Палиперидон рисперидонның белсенді метаболиті болып табылады, сондықтан бұл заттардың қолайсыз реакциялар бейіндерінің (ішілетін және инъекциялық түрін де қоса) бір-біріне қатынасы бар. Жоғарыда келтірілген жағымсыз реакцияларға қосымша, рисперидонды пайдаланғанда анықталған төмендегі жағымсыз реакциялар Инвега® препаратын қолданғанда да пайда болуы мүмкін.

Жүйке жүйесінің бұзылыстары: цереброваскулярлық бұзылу

Көз тарапынан бұзылулар: босаң нұрлы қабық синдромы (интраоперациялық)

Респираторлық, торакальді және медиастиналдық бұзылулар: қырылдар

Жекелеген қолайсыз реакциялар сипаттамасы

Экстрапирамидтік бұзылулар

Препаратты шизофренияда пайдаланудың клиникалық зерттеулерінде 3 мг және 6 мг дозаларында Инвега® препаратын қолданған топ пен плацебо қабылдаған топ арасында экстрапирамидті бұзылуларға қатысты айырмашылық байқалмады. Экстрапирамидті бұзылулардың дозаға тәуелділігі Инвега® препаратын екі жоғарылау дозаларда (9 мг және 12 мг) пайдаланғанда бақыланған. Препаратты шизоаффеक्टивті бұзылыстарда пайдаланудың зерттеулерінде препаратты барлық дозаларында пайдаланғанда экстрапирамидті бұзылулардың жиілігі плацебо тобымен салыстырғанда жоғары болды, бұл кезде анық байқалған дозаға тәуелділік болмады.

Экстрапирамидті бұзылулардың біріктірілген талдауына келесі терминдер енген: паркинсонизм (сілекейдің аса жоғары сөлінісін, тірек-қимыл аппаратының сіресуін, паркинсонизм, сілекей ағу, «тісті дөңгелек» типті сіресу, брадикинезияны, гипокинезияны, маска тәрізді бет, бұлшықеттің ширығуы, акинезия, желке бұлшық еттерінің сіресуі, бұлшықеттердің сіресуі, паркинсондық жүріс және глабеллярлық рефлекс бұзылуы, тыныштық күйдегі паркинсондық треморды қамтиды), акатизия (акатизия, мазасыздық, гиперкинезия және мазасыз аяқ синдромын қамтиды), дискинезия (дискинезия, бұлшықеттерді тартылуы, хореоатетоз, атетоз және миоклонус), дистония (дистония, гипертония, қисық мойын, бұлшық еттің еріксіз тартылуы, бұлшықеттің контрактуралары, блефароспазм, көз алмасының айнала қозғалуы, тілдің салдануы, беттің түйілуі, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеальді түйілу, бұлшықеттің көп тартылуы жағына қарай дененің қисаюы, тілдің түйілуі, тризмді қамтиды) және тремор. Жоғарыда келтірілген кең ауқымды симптомдардың шығу тегі барлық уақытта экстрапирамидті бола бермейтінін ескеру керек.

Дене салмағының артуы

Препаратты шизофренияда пайдаланудың клиникалық зерттеулерінде дене салмағы $\geq 7\%$ артуы анықталған пациенттердің үлесі Инвега® препаратымен ем аясындағы (3 мг және 6 мг дозаларында) және плацебомен емде салыстырарлық болды; алайда Инвега® препаратымен 9 мг және 12 мг дозаларында ем аясындағы дене салмағының ұлғаю жиілігі плацебо тобына қарағанда жоғары болды.

Препаратты шизоаффективті бұзылыстарда пайдаланудың клиникалық зерттеулерінде Инвега® препаратын қабылдаған пациенттердің көп бөлігінде (5%) дене салмағының плацебо (1%) қабылдағандарға қарағанда $\geq 7\%$ -ға ұлғаюы анықталды. Белсенді препаратпен әртүрлі дозаларда емнің екі тобы болған зерттеуде препаратпен төмен (3-6 мг) дозаларда емдеу тобында дене салмағының $\geq 7\%$ -ға арту жиілігі 3% құрады және препаратпен жоғары (9-12 мг) дозаларда емдеу тобында 7% (плацебо тобындағы 1%-бен салыстырғанда) құрады.

Гиперпролактинемия

Препаратты шизофренияда пайдаланудың клиникалық зерттеулерінде Инвега® препаратымен емдеу аясында пациенттердің 67%-да қан сарысуындағы пролактин концентрациясы жоғарылауы байқалды. Пролактин концентрациясы жоғарылауына сәйкес келетін қолайсыз құбылыстар (көбіне аменорея, галакторея, етеккір бұзылыстары, гинекомастия) жалпы алғанда пациенттердің 2%-да анықталды.

Қан сарысуындағы пролактин концентрациясының ең жоғары орташа жоғарылауы әдетте емнің 15-ші күні байқалды, алайда зерттеудің аяғына дейін көрсеткіштің бастапқы деңгейден артуы жалғаса берді.

Класс-спецификалық әсерлер

Нейролептиктермен емдеу аясында QT аралығының ұзаруы, қарыншалық аритмия (қарыншалық фибрилляция, қарыншалық тахикардия), кенеттен болатын түсініксіз өлім, жүрек тоқтауы және «пируэт» типті қарыншалық тахикардия дамуы мүмкін. Бұдан басқа, нейролептиктерді пайдаланғанда веналық тромбоз, оның ішінде өкпе артериясының тромбозы және терең веналар тромбозы (бұл қолайсыз құбылыстардың жиілігі белгісіз) дамыған жағдайлар сипатталған.

Палиперидон рисперидонның белсенді метаболиті болып табылады. Сондықтан рисперидонның қауіпсіздігі туралы мәлімдеулер палиперидонға да қатысты болуы мүмкін.

Егде жастағы пациенттер

Шизофрениядан зардап шегуші, егде жастағы пациенттер қосылған зерттеулерде препараттың қауіпсіздігі оны неғұрлым жастау науқастарда пайдаланғандағы осындайға ұқсас болды. Инвега® препаратын деменциямен ауырған егде жастағы адамдарда қолдану зерттелмеген. Кейбір басқа атипиялық нейролептиктердің клиникалық зерттеулерінде өлім және мидағы қанайналымның бұзылу қаупі жоғарылағаны туралы хабарланған.

Балалар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

12 жастағы және одан үлкен жасөспірімдердегі шизофренияны емдеу үшін босап шығуы ұзартылған палиперидон таблеткаларын пайдаланудың бір қысқа мерзімдік және екі ұзақ мерзімдік зерттеулерінде қауіпсіздіктің жалпы бейіні ересектердегі осындаймен салыстырарлық болды. Инвега® препаратымен емделген жасөспірім пациенттердің (12 жас және одан үлкен, N = 545) біріккен популяциясында қолайсыз әсерлердің жиілігі мен типтері ересектердегі осындаймен ұқсас болды, тек ересектерге қарағанда Инвега® препаратымен ем (көбіне плацебо тобына қарағанда жиі) қабылдаған жасөспірімдерде жиі байқалған төмендегі жағымсыз құбылыстарды қоспағанда: жасөспірімдерде мәңгіру/ұйқышылдық, паркинсонизм, салмағының ұлғаюы, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, акатизия және тремор өте жиі ($\geq 1/10$) анықталды; және жасөспірімдерде іштің ауыруы, галакторея, гинекомастия, безеу бөртпесі, дизартрия, гастроэнтерит, мұрыннан қан кету, құлақ инфекциясы, қандағы триглицеридтер артуы және вертиго жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$) байқалды.

Экстрапирамидтік симптомдар (EPS)

Бекітілген доза қабылдаған жасөспірімдердегі қысқа мерзімдік плацебо-бақыланатын зерттеулерде, барлық доза үшін Инвега® препаратын қабылдаған топта плацебомен салыстырғанда, EPS жиілігі жоғарылау үрдісі бар жоғарырақ дозалар қабылдаған топтарда EPS ауыру жоғары болды. Инвега® препаратының барлық дозаларымен жасөспірімдерде жүргізілген барлық зерттеулерде EPS көбіне ересектерге қарағанда жасөспірімдерде жиі байқалды.

Дене салмағының артуы

Бекітілген доза қабылдаған жасөспірімдердегі қысқа мерзімдік плацебо-бақыланатын зерттеулерде плацебо қабылдаған топ пациенттерімен (2%) салыстырғанда Инвега® препаратын (дозасына қарай 6-дан 19%-ға дейін) қабылдаған топтарда ($\geq 7\%$) дене салмағы артуының жоғарырақ пайызы байқалды. Қабылданған дозамен арасындағы анық өзара байланысы анықталмаған. Инвега® препаратымен ем алған ұзақ мерзімдік 2 жылдық зерттеулердегі сынаққа қатысушыларда, салыстырмалы жасырын және ашық зерттеулерінің екеуінің барысында да дене салмағының орташа артуы (4.9 кг) байқалды.

Жасөспірімдерде дене салмағының артуын қалыпты бой өсуінде күтілетінмен салыстыру бойынша бағалау керек.

Пролактин

Жасөспірімдердегі Инвега® препаратымен шизофренияны емдеудің 2 жылдық ашық зерттеулерінде сарысулық пролактин деңгейінің жоғарылау жағдайы әйел жынысты жасөспірімдердің 48%-да және еркек жынысты жасөспірімдердің 60%-да байқалды. Пролактин деңгейінің жоғарылауы туралы болжам жасауға мүмкіндік беретін жағымсыз реакциялар (мысалы, аменорея, галакторея, етеккір оралымының бұзылуы, гинекомастия) негізінен сынақтағылардың 9.3%-да байқалды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына, рисперидонға немесе қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- 15 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдік кезең (шизофрения)
- 18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдік кезең (шизоаффективтік бұзылыстар).

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Инвега® препаратын QT аралығын ұзартатын препараттармен, мысалы IA класты (мысалы, хинидинмен және дизопирамидпен) және III класты аритмияға қарсы дәрілерімен (мысалы, амиодаронмен және соталолмен), кейбір антигистаминдік дәрілермен, басқа нейрорептиктер қатарымен және кейбір безгекке қарсы препараттармен (мысалы, мефлохинмен) бір уақытта қолданғанда сақтық жасау керек.

Инвега® препаратының басқа препараттарға ықпалы

Палиперидон Р-450 цитохромы изоферментімен метаболизденетін басқа дәрілік заттармен клиникалық елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесу тудырады деп күтілмейді. *in vitro* зерттеулер палиперидонның CYP1A2 белсенділік индукторы болып табылмайтынын көрсетті.

Палиперидонның ОЖЖ бастапқы әсерлеріне назар аудара отырып, Инвега® препараты орталықтық әсері бар басқа препараттармен, мысалы, транквилизаторлармен, көптеген нейрорептиктермен, ұйықтатын дәрілермен, апииндармен т.с.с., немесе алкогольмен біріктірілімде сақтықпен қолданылуы тиіс.

Палиперидон леводопаның және басқа дофамин агонистерінің әсеріне антагонист болуы мүмкін.

Егер бұндай біріктірілім қажет деп бағаланса, әсіресе Паркинсон ауруының терминалды сатысында барлық біріктірілетін препараттардың ең төмен тиімді дозасын пайдалану керек.

Инвега® препаратының ортостаздық гипотензия туындатуға қабілеттілігі салдарынан препаратты бір мезгілде ортостаздық гипотензия туғызатын басқа препараттармен, мысалы, психозға қарсы дәрілермен, трициклдік антидепрессанттармен пайдаланғанда аддитивті әсері туындауы мүмкін.

Палиперидонның құрысу шегін төмендететін басқа да дәрілік заттармен (мысалы, фенотиазиндар немесе бутирофенондар, клозапин, трициклдік антидепрессанттар немесе серотонинді кері қармаудың іріктелген тежегіштері, трамадолмен, мефлохин және т.б.) біріктіріп қолданғанда сақ болу ұсынылады.

Инвега® препараты мен литий препараттары арасындағы дәрілік өзара әрекеттесулерді зерттеу жүргізілмеген, алайда аталған дәрілердің фармакокинетикалық өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Инвега® препаратын 12 мг дозада, тәулігіне 1 рет босап шығуы ұзаққа созылатын натрий дивальпроаты таблеткаларымен (500 мг - 2000 мг дозада, тәулігіне 1 рет) бірге қолдану тепе-теңдік күйдегі вальпроат фармакокинетикасының параметрлеріне ықпал еткен жоқ. Инвега®

препаратын босап шығуы ұзаққа созылатын натрий дивальпроаты таблеткаларымен бірге қолдану палиперидон экспозициясының мәнін арттырды (төменнен қараңыз).

Инвега® препаратына басқа препараттардың әсер ету қабілеті

in vitro зерттеулер CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттері палиперидонның метаболизміне елеусіз дәрежеде қатысуы мүмкін екенін көрсетті, бірақ бұл жерде *in vitro* да, *in vivo* да зерттеулер бұл изоферменттердің палиперидон метаболизмінде маңызды рөл атқаруының белгілерін анықтаған жоқ. Инвега® препаратын пароксетинмен, CYP2D6 изоферментінің күшті тежегішімен бірге қолдану палиперидонның фармакокинетикасына клиникалық мәні бар ықпалын көрсеткен жоқ. *in vitro* зерттеулер палиперидонның Р-гликопротеин (P-gp) субстраты болып табылатынын көрсетті.

Инвега® препаратын 200 мг дозадағы карбамазепинмен тәулігіне екі рет бір мезгілде қолдану палиперидонның орташа тепе-тең C_{max} және AUC шамамен 37% азаюына әкелді. Бұлай төмендеуге, елеулі дәрежеде, палиперидонның бүйректік клиренсінің 35% ұлғаюы себеп болды, ал бұл бүйректік Р-гликопротеиннің карбамазепинмен индукциялануының нәтижесі болуы әбден ықтимал. Несеппен өзгермеген түрде бөлінетін белсенді субстанция мөлшерінің аздап төмендеуі карбамазепин CYP метаболизміне немесе палиперидон биожетімділігіне карбамазепинмен бірге қолданған кезде елеусіз ғана әсер етеді деп болжауға мүмкіндік береді. Палиперидонның плазмалық концентрациясының үлкен шамада төмендеуі карбамазепиннің жоғарылау дозаларын қабылдағанда байқалуы мүмкін. Карбамазепинмен бір мезгілде тағайындағанда Инвега® препаратының дозасын қайта бағалау және қажет болғанда ұлғайту керек. Керісінше, карбамазепинді тоқтатқанда Инвега® препаратының дозасын қайта қарау және қажет болғанда төмендету керек.

Толық индукцияға 2-3 апта ішінде жетеді, және индукторды тоқтатқаннан кейін әсері уақыттың осыған ұқсас кезеңі ішінде аяқталады. Индуктор болып табылатын басқа дәрілік заттар немесе өсімдік препараттары, мысалы, рифампицин және St. Joh's wort (*Hypericum perforatum* – шілтер жапырақты шайқурай) палиперидонға осыған ұқсас әсер етуі мүмкін.

Асқазан-ішек жолындағы тасымалдану уақытына әсер етуші дәрілік заттар, мысалы, метоклопрамид палиперидон сіңірілуіне әсер етуі мүмкін.

Инвега® препаратының бір реттік 12 мг дозасын және босап шығуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроат (500 мг 2 таблеткадан күніне 1 рет) таблеткаларын бір мезгілде қолдану палиперидонның C_{max} және AUC шамамен 50%-ға арттырған. Инвега® препаратын вальпроатпен бірге қолданған кезде пациентті клиникалық бағалаудан кейін Инвега® препаратының дозасын төмендету мүмкіндігін қарастыру керек.

Инвега® препаратын рисперидонмен бірге қолдану

Инвега® препараты мен ішуге арналған рисперидонды бірге қолдану ұсынылмайды, өйткені палиперидон рисперидонның белсенді метаболиті

болып табылады және оларды бірге қолданғанда қандағы палиперидон деңгейі жоғарылауы мүмкін.

Педиатриялық популяция

Дәрілермен өзара әрекеттесулерін зерттеу ересек пациенттерде ғана жүргізілген.

Айрықша нұсқаулар

Палиперидон қабылдайтын шизоаффективті бұзылыстары бар пациенттерде маниакалды симптоматиканың депрессияға потенциалды өзгеруіне мұқият бақылануы тиіс.

QT аралығының ұзаруы

Психозға қарсы басқа дәрілердегі сияқты, Инвега® препаратын отбасылық анамнезінде жүрек-қан тамыр аурулары немесе QT аралығының ұзаруы бар пациенттерге тағайындағанда, сондай-ақ QT аралығын ұзартатын препараттармен бірге қолданған кезде сақ болу керек.

Қатерлі нейролептикалық синдром

Палиперидонды қолданғанда гипертермия, бұлшықет сіресуі, автономдық тұрақсыздық, сананың жай-күйі өзгеруімен және қан сарысуындағы креатинфосфокиназа белсенділігі артуымен сипатталатын қатерлі нейролептикалық синдром (ҚНС) пайда болғаны туралы хабарланған. Қосымша клиникалық белгілеріне миоглобинурия (рабдомиолиз) және жедел бүйрек жеткіліксіздігі жатуы мүмкін. Пациентте ҚНС белгілері мен симптомдары туындағанда Инвега® препаратын қоса, барлық психозға қарсы препараттарды тоқтату керек.

Кешеуілдеген дискинезия

Дофаминді рецепторлар антагонистерінің қасиеттері бар препараттар көбіне тілдің және/немесе беттің ырғақты еркінен тыс қимылдарымен сипатталатын кешеуілдеген дискинезиясын туындатуы мүмкін. Пациентте кешеуілдеген дискинезияны білдіретін белгілер немесе симптомдар туындағанда Инвега® препаратын қоса, психозға қарсы барлық препараттарды қолдануды тоқтатудың мақсатқа сай болуын қарастыру керек.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения және агранулоцитоз психозға қарсы дәрілер қолданғанда, соның ішінде Инвега® препаратын қолданған кезде білінді. Агранулоцитоз постмаркетингтік бақылаулар кезінде өте сирек (<1/10 000 пациенттер) білінді. Анамнезінде лейкоциттер санының клиникалық мәнді азаюы немесе препаратқа тәуелді лейкопения/нейтропениясы бар пациенттерге емнің алғашқы айлары кезінде бақылау жасау ұсынылады, және басқа да ықтимал себептер болмаған жағдайда лейкоциттер санының клиникалық елеулі азаюының алғашқы белгілері білінген кезде Инвега® препаратымен емдеуді тоқтатуға көңіл бөлу қажет. Клиникалық мәнді нейтропениясы бар пациенттер температураның көтерілуі немесе инфекция симптомдарының пайда болуы тұрғысынан тексеріліп тұруы, әрі мұндай симптомдар пайда болғанда дереу тиісті ем алуы тиіс.

Нейтропенияның ауыр түрі бар пациенттерге (нейтрофильдердің абсолютті саны $1 \times 10^9/\text{л}$ -ден аз) Инвега® препаратын қолдану лейкоциттер саны қалпына келгенше тоқтатылуы тиіс.

Гипергликемия және қант диабеті

Палиперидонмен емдеуде гипергликемияның, қант диабетінің пайда болуы және бұрыннан бар қант диабетінің өршігені байқалады. Кейбір жағдайларда дене салмағының бастапқы ұлғаюы білінген, ол бейімділік факторы болуы мүмкін. Палиперидон қолдануға байланысты кетоацидоздың өте сирек жағдайлары және диабет комасының сирек жағдайлары туралы хабарламалар алынған. Нейролептиктер қолдану бойынша пайдаланылатын нұсқауларға сәйкес тиісті клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады. Инвега® препаратын қоса, атипиялық нейролептиктердің кез келгенімен ем қабылдаушы пациенттер гипергликемия симптомдары (полидипсия, полиурия, полифагия және әлсіздік сияқты) пайда болуына бақылануы тиіс және қант диабеті бар пациенттер глюкоза деңгейі бақылануының нашарлауына ұдайы тексерілуі тиіс.

Дене салмағының ұлғаюы

Инвега® препаратымен емдеуде дене салмағының елеулі ұлғаюы байқалды. Пациенттердің дене салмағына бақылау жүргізу керек.

Гиперпролактинемия

Тін өсіріндісін зерттеулер адамның сүт безінің ісігі жасушасының өсуі пролактинмен стимуляциялануы мүмкіндігін көрсетеді. Клиникалық және эпидемиологиялық зерттеулер психозға қарсы препараттарды қолданумен анық өзара байланысын әзірге көрсетпесе де, анамнезі сәйкес пациенттерде сақ болу керек. Палиперидонды пролактинге тәуелділігі болуы мүмкін ісігі бар науқастарда сақтықпен пайдалану керек.

Ортостаздық гипотензия

Альфа-блокаторлық әсері негізінде, палиперидон кейбір пациенттерде ортостаздық гипотензияны тудыруы мүмкін. Инвега® препаратының бекітілген дозалары (3, 6, 9 және 12 мг) қолданылған үш плацебо-бақыланатын, 6 апталық сынақтардың біріккен деректері негізінде, ортостаздық гипотензия плацебо алғандардағы 0.8%-бен салыстырғанда Инвега® препаратын қабылдаған пациенттердің 2.5%-да байқалды.

Инвега® препаратын жүрек-қан тамырлары аурулары (мысалы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі немесе миокард ишемиясы, жүрек бұлшықетінің өткізгіштігі бұзылуы), цереброваскулярлық аурулары бар, сондай-ақ артериялық гипотензияға бейім жай-күйдегі (мысалы, сусыздану, гиповолемия) пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Құрысулар

Басқа да психозға қарсы препараттар сияқты Инвега® препаратын анамнезінде құрысу ұстамалары немесе құрысуға дайындық шегін әлеуетті төмендететін басқа да аурулары бар пациенттерге сақтықпен қолдану керек.

Асқазан-ішек жолдары обструкциясының қаупі

Инвега® таблеткалары асқазан-ішек жолдары бойымен өткенде елеулі түрде өз пішінін өзгертпейтіндіктен, Инвега® препаратын ас қорыту өзегінің айқын тарылуы (патологиялық немесе ятрогендік) бар, сондай-ақ дисфагиясы бар пациенттерге немесе таблеткаларды жұтқанда елеулі кедергі сезінетін науқастарға тағайындауға болмайды. Босап шығуы бақыланатын қалпын бұзбайтын дәрілік түрдегі дәрілік препараттарды қабылдауға байланысты белгілі стриктуралары бар науқастарда обструкциялық симптомдар туралы сирек хабарламалар алынған. Босап шығуы бақыланатын дәрілік түрдің ерекшеліктерін ескере отырып, Инвега® препаратын таблетканы тұтас жұтуға қабілетті пациенттер ғана қабылдауы тиіс.

Препараттың АІЖ-дағы тасымалдану уақытының қысқару жай-күйі

Препараттың АІЖ-дан тасымалдану уақытының қысқаруына әкелетін жай-күйлері, мысалы, ауыр созылмалы диареямен астасқан аурулар, палиперидонның сіңуінің азаюына әкелуі мүмкін.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Палиперидонның қан плазмасындағы концентрациясы бүйрек функциясының бұзылуынан зардап шеккен пациенттерде артты, бұл кейбір жағдайларда препараттың дозасын түзетуді талап етуі мүмкін. Препаратты креатинин клиренсі 10 мл/минуттан төмен пациенттерге қолдану туралы деректер жоқ. Палиперидон креатинин клиренсі 10 мл/минуттан төмен пациенттерге қолданылмауы тиіс.

Бауыр функциясының бұзылуы

Препаратты бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерге қолдану туралы деректер (Чайлд-Пью бойынша С класы) жоқ. Препаратты пациенттердің бұл санатына қолданғанда сақ болу керек.

Деменциямен ауыратын егде пациенттер

Инвега® препаратымен ем деменциямен ауыратын егде пациенттер популяциясында зерттелмеген.

Рисперидонды қолдану тәжірибесін палиперидон үшін де қолдануға болады деп бағаланады.

Жалпы өлім

Басқа атипиялық нейролептиктерді, оның ішінде рисперидон, арипипразол, оланзапин және кветиапинді қабылдаған, деменциямен ауырған егде жастағы пациенттердегі 17 бақыланатын клиникалық зерттеулердің мета-талдауы аясында плацебомен салыстырғанда өлім саны жоғарылағаны тіркелген. Рисперидон қабылдаған пациенттерде өлім плацебо тобындағы 3.1%-бен салыстырғанда 4% құрады.

Цереброваскулярлық жағымсыз реакциялар

Рандомизацияланған, плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулер аясында деменциясы бар науқастарда кейбір атипиялық нейролептиктер, оның ішінде рисперидон, арипипразол және оланзапин қолдану цереброваскулярлық қолайсыз реакциялар қаупінің шамамен 3 есе жоғарылауымен астасты. Бұл жоғарылау қаупінің механизмі белгісіз.

Инвега® препараты деменциямен ауыратын және инсульт қаупінің факторы бар егде жастағы адамдарда сақтықпен пайдаланылуы тиіс.

Паркинсон ауруы және Леви денешіктерімен деменция

Паркинсон ауруы немесе Леви денешіктерімен деменциядан (ЛДД) зардап шегетін пациенттерге Инвега® препаратын қоса, психозға қарсы препараттар тағайындағанда емнің зор пайдасы мен қаупін мұқият таразылау керек, өйткені мұндай патологиясы бар пациенттерге қатерлі нейрорептикалық синдром дамуының жоғары қаупі, сондай-ақ психозға қарсы препараттарға жоғары сезімталдық тән.

Психозға қарсы препараттарға жоғары сезімталдық сананың бұзылуымен, мелшею, жиі құлаумен постуральді тұрақсыздық, сондай-ақ экстрапирамидтік симптоматикамен білінуі мүмкін.

Приапизм

Альфа-адреноблокаторлық әсері бар психозға қарсы препараттар (рисперидонды қоса) приапизм туғызатындығы анықталды.

Постмаркетингтік зерттеулерде рисперидонның белсенді метаболиті болып табылатын палиперидонды қолданған кезде приапизм дамығаны туралы мәлімдемелер алынған. Пациенттер 3-4 сағат ішінде шешімі табылмаған приапизм дамыған жағдайларда шұғыл медициналық көмек сұрау қажеттігінен хабардар болуы тиіс.

Дене температурасын реттеу

Организмнің дене температурасын төмендету қабілетінің бұзылуы психозға қарсы дәрілік заттарды қабылдаумен түсіндірілді.

Инвега® препаратын қарқынды дене жүктемесі, организмнің сусыздануы, сыртқы жоғары температура әсері немесе антихолинергиялық белсенділігі бар препараттармен бір мезгілде пайдалану жататын дененің ішкі температурасын жоғарылатуға ықпал етуі мүмкін жай-күйдегі пациенттерге тағайындауда сақтық жасау керек.

Веналық тромбоз

Психозға қарсы препараттарды қолданғанда веналық тромбоз дамуы жағдайлары байқалған. Өйткені психозға қарсы препараттар қабылдаған пациенттерде веналық тромбоз даму қаупі жиі болады, барлық болжамды қауіп факторлары Инвега® препаратымен емге дейін және ем барысында анықталуы тиіс және алдын алатын тиісті шаралар жасалуы қажет.

Құсуға қарсы әсері

Палиперидонмен жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулерде онда құсуға қарсы әсер бары анықталған. Бұл әсер адамдарда туындай қалғанда белгілі бір препараттардың артық дозалануының белгілері мен симптомдарын, сондай-ақ ішектің бітелуі, Рейе синдромы және ми ісіктері сияқты ауруларды бүркемелеуі мүмкін.

Жасөспірімдер және балалар

Пациенттердің осы тобында Инвега® препаратының тыныштандыратын әсерін мұқият бақылау керек. Инвега® препаратын қабылдаудың уақытын өзгерту пациентке тыныштандыратын тиімділік әсерін төмендетуі мүмкін.

Жасөспірімдерде ұзақ уақыттық гиперпролактинемияның бой өсуіне және жыныстық пісіп-жетілуге ықтимал әсеріне байланысты эндокринологиялық статусын, оның ішінде бойын, салмағын өлшеу, жыныстық пісіп-жетілуін, етеккір функциясының мониторингін, және басқа да потенциалды пролактинге байланысты әсерлерін ұдайы клиникалық бағалаудың қажеттігін қарастыру керек.

Инвега® препаратымен емдеген кезде экстрапирамидтік симптомдарға және басқа да қозғалыс бұзылыстарына ұдайы зерттеу жүргізу керек.

Интраоперациялық босаң нұрлы қабық синдромы

Интраоперациялық босаң нұрлы қабық синдромы (IFIS) Инвега® сияқты альфа-1а-адренорецепторлар агонистерінің әсері бар дәрілік заттар қабылдаған пациенттерде катарактаны алып тастау бойынша хирургиялық операциялар кезінде анықталған.

IFIS операция кезінде және одан кейін көз тарапынан асқынулар қаупін ұлғайтуы мүмкін. Альфа-1а-адренорецепторлар антагонистері әсері бар дәрілік препараттарды ағымда және алдында пайдалану туралы ақпарат операция басталғанға дейін офтальмохирургке берілуі тиіс. Катарактаны алып тастау бойынша операция алдында альфа1-блокаторлық емді тоқтатудың потенциалды артықшылығы анықталмаған және оларды нейрорептиктермен емді тоқтату қаупін ескере отырып, бағалау керек.

Лактоза құрамы (3 мг таблеткаларға ғана қатысты)

Сирек кездесетін туа біткен метаболизм бұзылуынан, ішінара галактоза жақпаушылығы, туа біткен лактаза жетіспеушілігі немесе глюкоза және галактоза мальабсорбциясы синдромынан зардап шегуші пациенттер бұл препаратты қабылдамауы тиіс.

Жүктілік және лактация

Жүктілік кезінде палиперидон қолдану туралы талапқа сай деректер жоқ. Жүктіліктің үшінші триместрі кезінде психозға қарсы препараттардың (оның ішінде палиперидонның) әсеріне ұшыраған жаңа туған нәрестелерде жағымсыз реакциялардың, оның ішінде экстрапирамидті бұзылыстардың және/немесе тоқтату синдромының туындау қаупі бар, олар ауырлық дәрежесі және босанудан кейінгі ұзақтығы бойынша ауытқуы мүмкін. Ажитация, гипертония, гипотония, тремор, ұйқышылдық, респираторлық дистресс немесе қоректендірудің бұзылуы көріністері жөнінде хабарламалар алынған. Сол себептен, жаңа туған нәрестелерге мұқият бақылау жүргізу қажет. Инвега® препараты жүктілік кезінде қолданылмауы тиіс. Жүктілік кезінде емді тоқтату қажет болса, препаратты күрт тоқтатуға жол берілмейді. Бала емізетін әйел емдік дозаларын қабылдаған кезде, палиперидон еметін балаға ықпал етуі мүмкін мөлшерде ана сүтімен бөлінеді. Инвега® препараты емшек емізу кезінде қолданылмауы тиіс.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Палиперидон жүйке жүйесіне және көруге ықпал етуі мүмкін болғандықтан, көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару

кабілетіне әлсіз немесе орташа ықпал етуі мүмкін. Сондықтан пациенттер көлік құралдарын басқарудан және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеуден Инвега® препаратына жеке сезімталдығы анықталғанша бас тарта тұрғаны дұрыс.

Артық дозалануы

Симптомдары: тұтас алғанда, палиперидонның артық дозалануының белгілері мен симптомдары, яғни ұйқышылдық және седация, тахикардия және артериялық гипотензия, QT аралығының ұзаруы және экстрапирамидті симптомдар осы дәрілік заттың фармакологиялық әсерінің күшеюін білдіреді. Екі бағыттық тахикардия және қарынша фибрилляциясы ішу арқылы қабылданатын палиперидонның артық дозалануында бақыланды. Жедел артық дозалануында бірнеше препараттың уыттылық әсері болуы мүмкіндігін ескеру керек.

Емі: пациенттің қандай емді қажет ететінін және артық дозалануды басу тиімділігін бағалауда Инвега® дәрілік субстанцияның ұзақ босап шығатын препараты екенін есте ұстау керек. Палиперидонның арнайы антидоты болмайды. Жалпыға бірдей демеуші шараларды жүзеге асыру керек. Тыныс алу жолдарының жақсы өткізгіштігін, сондай-ақ талапқа сай оксигенацияны және желдетуді қамтамасыз етіп және оны демеп тұру керек. Жүрек-қан тамырлары қызметінің (болуы мүмкін аритмияны анықтау мақсатында ЭКГ-мониторингі) мониторингін дереу ұйымдастыру керек. Артериялық гипотензияны және коллаптоидтық жай-күйді вена ішіне плазма алмастыратын ерітінді және/немесе симпатомиметикалық дәрілер енгізумен басады. Белсендірілген көмірді іш жүргізетін дәрілермен бірге қолдану қажеттігін қарастыру керек. Ауыр экстрапирамидті симптомдар туындауында антихолинэргиялық препараттар енгізу қажет. Пациенттің жағдайын бақылау және негізгі физиологиялық функцияларының мониторингі артық дозаланудың салдарын толық жойғанша жалғастырылу керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Алюминийден және полихлоротрифторэтиленмен ламинацияланған поливинилхлоридтен жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 7 таблеткадан. 4 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшада. Қосымша жапсырма түрінде бірінші ашылуына бақылау болуы мүмкін (картон қорапшаның 2- жақ бетінде бір-бірден).

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек. Ылғалдан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Препаратты жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Янссен Силаг Мануфэчуринг ЛЛС, Гурабо, Пуэрто-Рико, АҚШ

Қаптаушы

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Тіркеу куәлігінің иесі

Джонсон & Джонсон ЖШҚ, Мәскеу, Ресей

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын, дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com